

原発性卵管癌の臨床病理学的ならびに分子生物学的解析

著者	櫻田 尚子
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3753号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124155

氏名	さくらだ しょうこ 櫻田 尚子
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成30年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学 専攻
学位論文題目	原発性卵管癌の臨床病理学的ならびに分子生物学的解析
論文審査委員	主査 教授 八重樫 伸生 教授 石田 孝宣 教授 青木 洋子

論文内容要旨

(背景) 原発性卵管癌(primary fallopian tube carcinoma: PFTC)は術前診断が極めて困難であり半数以上が進行期で発見されることから、5年生存率は50%前後と予後不良な婦人科悪性腫瘍である。このため早急な予後改善が求められているが、婦人科悪性腫瘍の約1%と稀な疾患であるため大規模な臨床研究の実施が困難であり、これまで臨床病理学のおよび分子生物学的特徴についての検討は少数例を対象とした研究に留まっている。近年、高異型度漿液性卵巢癌(high-grade serous ovarian carcinoma: HGSOC)の卵管発生説が提唱され注目されているが、PFTCの発癌機序との差異あるいは関連性は未だ不明である。

(目的)PFTCの臨床病理学的ならびに分子生物学的特徴をHGSOCとの対比から検討し、その特徴を明らかにする。

(方法)1998年10月～2016年12月の期間に、東北大学病院・宮城県立がんセンターおよび四国がんセンターの3施設で治療が行なわれたPFTC症例を対象とした。本研究では、PFTCの臨床病理学的検討、PFTC漿液性癌手術摘出組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いたcopy number variation(CNV)の検討およびwhole exome解析の3段階で研究を行い、実施にあたって東北大学病院および研究に参加した宮城県立がんセンターおよび四国がんセンターにおける倫理審査を受け承認を得た。

(書式 1 2)

(結果)登録された 40 症例の PFTC の臨床病理学的検討の結果、患者年齢の中央値は 58 歳、77.5%が閉経後であった。また、7 名 (17.5%) では第 1 度近親者内に遺伝性乳がん卵巣がんに関連する癌発生の家族歴が確認された。FIGO 進行期は 50%がⅢ期症例であったが 21 例(52.5%)に完全手術 (残存腫瘍径 1cm 未満) が達成され、登録症例の生存期間の中央値は 6.5 年であった。また PFTC は病変の占拠部位によって卵管膨大部タイプと卵管采タイプに大別され、その発生頻度はほぼ同率であることが判明した。また卵管膨大部タイプと卵管采タイプでは臨床病理学的因子および長期予後に有意な差異は認めなかった。

一方 PFTC 漿液性癌 30 例を対象とした CNV 解析の結果、全染色体にわたってコピー数増幅を主体とした広範囲な CNV が認められ、PFTC に特徴的な増幅 22 領域と欠失 3 領域が同定された。しかしその領域の半数以上は HGSOC において報告された領域と共通性は認められず、PFTC 独自の CNV 領域が存在すると想定された。さらに PFTC 漿液性癌における whole exome 解析の結果、体細胞変異で TP53 変異(66.7%)が最も高率であり、次いで NF1 変異(43.3%)が高頻度に確認された。また、BRCA1 および BRCA2 体細胞変異は各々 3.3%、13.3%であった。HGSOC に関する既報告との比較の結果、PFTC では NF1 のほか ATM、ATR、FANCD2、といった DNA 相同修復関連遺伝子の変異率が高率であった。さらに正常組織と癌組織双方の遺伝子変異解析から推定された BRCA1 および BRCA2 の生殖細胞変異率は各々 20%、6.6%であった。

(結論) PFTC は HGSOC と類似するものの、異なる発癌機序ならびに分子生物学的特徴を有する腫瘍であると考えられた。

審査結果の要旨

博士論文題目 原発性卵管癌の臨床病理学的ならびに分子生物学的解析

所属専攻・分野名 医科学専攻 婦人科学 分野

学籍番号 B4MD5067 氏名 櫻田 尚子

原発性卵管癌は稀な疾患のため、臨床病理学的・分子生物学的特徴は大規模な調査研究の実施が難しく十分に理解されていないのが現状である。実際、ミュラー管上皮を由来とする共通性から、治療法は卵巢癌に準じて選択されてきた。しかし、その一方で卵管癌は卵巢癌と区別して診断されており、発生頻度においても大きな差がある。その相違点などに関して未だ不明である。また、卵管は卵巢癌の大部分を占める高異型度漿液性卵巢癌の発生起源として注目されているが、卵管癌と卵巢癌の発癌機序が同じなのかに関しても明らかとなっていない。近年、様々な癌腫で DNA コピー数多型解析・whole exome 解析・RNA seq などを用いた包括的ゲノム解析が行なわれ、癌の分子生物学的な理解を深めている。卵巢癌(高異型度漿液性卵巢癌)においても、包括的ゲノム解析が行なわれ、癌の発生・進展に関与するような遺伝子異常が明らかとなっている。卵管癌に関してはこのような包括的ゲノム解析は行なわれていない。

本研究では、卵管癌症例を多施設から収集し、臨床的特徴の検討を行なった。またホルマリン固定検体から DNA を抽出し DNA コピー数多型解析・whole exome 解析を行ない包括的なゲノム解析も行なった。その上で臨床的に共通して扱われていた卵巢癌(高異型度漿液性癌)と比較することで、卵管癌の発癌機序の検討を行っている。卵管癌の臨床的特徴は、欧米の既報の報告とほぼ同等の結果であった。卵管癌の DNA コピー数多型解析は、全染色体にわたって広範囲に染色体不安定性を認める点が特徴であった。これは、既報の卵巢癌の特徴と類似していた。癌の進展に関するような特徴的な領域の抽出に用いられる GISTIC 解析を行なっている。GISTIC 解析の結果、卵管癌の特徴的な領域の半数以上は卵巢癌とは異なる結果であった。また whole exome 解析により、卵管癌で特徴的な生殖細胞変異・体細胞変異が明らかとなった。約 26% に BRCA1/2 生殖細胞変異を認めた。また体細胞変異では、TP53・NF1 等が高頻度であった。既報の高異型度漿液性卵巢癌と比較すると、卵管癌では体細胞変異において NF1 や DNA 相同修復関連遺伝子の頻度が高率であることが特徴であった。

以上より、卵管癌では TP53 変異のみでなく、DNA 相同修復関連遺伝子および NF1 変異が生じ、さらにコピー数変動が加わるといった高異型度漿液性卵巢癌とは異なる分子生物学的特徴が示唆された。本研究では原発性卵管癌について、高異型度漿液性卵巢癌との相違点を、臨床病理学的・遺伝学的に詳細に検討し、卵管癌の発癌・進展に関わる遺伝子異常には異なる特徴を有する可能性を明らかにした。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。